

氏名	西岡 伸 明		
学位の種類	博 士 (医 学)		
学位記番号	第 3959 号		
学位授与年月日	平成13年 3 月23日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当者		
学位論文名	A Candidate Tumor Suppressor Locus for Scirrhus Gastric Cancer at Chromosome 18q12. 2 (スキルス胃癌における18q12. 2染色体上の高頻度欠失領域)		
論文審査委員	主 査 教 授 平川 弘聖	副主査 教 授 荒川 哲男	
	副主査 教 授 福島 昭治		

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】スキルス胃癌は他型進行胃癌に比べ女性の若年者に多く高率リンパ節転移や腹膜播種をきたす特性を有し、予後は極めて悪い。このような臨床病理学的特徴より、スキルス胃癌は特有の生物学的特性を有していることが推測される。しかしながらスキルス胃癌に特徴的な遺伝子変化の報告は少ない。そこでスキルス胃癌における5q, 16q, 17p, 17q, 18q染色体上のLoss of heterozygosity (LOH) を検索し、スキルス胃癌に特徴的な高頻度欠失領域の同定を試みた。

【対象】第一外科にて胃切除術を受けた進行胃癌患者116例（スキルス胃癌患者54例、他型胃癌62例（1型17例、2型31例、3型14例））を対象とした。

【方法】胃癌患者のパラフィン包埋胃組織を用い癌部、正常胃粘膜からDNAをそれぞれ抽出しPCRにより*D5S107*, *D16S752*, *p53 intron1*, *D17S396*, *D18S34* を増幅し5q, 16q, 17p, 17q, 18q染色体上のLoss of heterozygosity (LOH) の検討を行った。さらに18q染色体のマーカーを 8 個追加しスキルス胃癌における高頻度欠失領域の同定を行った。

【結果】LOHの頻度（スキルス胃癌：他型）は、5q, (19%：22%), 16q, (38%：50%), 17p, (38%：26%), 17q, (38%：24%), 18q, (59%：28%) であり、スキルス胃癌は18qのLOHの頻度が有意に高頻度であった ($p < 0.05$)。さらにスキルス胃癌の18q染色体のなかで*D18S34* 領域に高頻度のLOHがみられた。

【結語】*D18S34*の存在する18q12. 2領域近傍にスキルス胃癌に特異的な癌抑制遺伝子の存在の可能性が示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

スキルス胃癌は他型進行胃癌に比べ女性の若年者に多く、高率にリンパ節転移や腹膜播種をきたす特性を有し、予後は極めて悪い。このような臨床病理学的特徴より、スキルス胃癌は特有の生物学的特性を有していることが推測されるが、スキルス胃癌に関する遺伝子変化の報告は少ない。本研究はスキルス胃癌における特徴的な遺伝子変化を明らかにすべく検討したものである。

教室で胃切除術を受けた進行胃癌患者116例（スキルス胃癌患者54例、他型胃癌患者62例）を対象とし、方法は胃癌患者のパラフィン包埋組織を用い癌部、正常胃粘膜からDNAをそれぞれ抽出し、PCR法により5q, 16q, 17p, 17q, 18q染色体上のloss of heterozygosity (LOH) を検討している。LOHの判定は、一方のalleleの50%以上の減弱をもって陽性としている。その結果 LOHの頻度（スキルス胃癌：他型）は、5q (19%：22%), 16q (38%：50%), 17p (38%：26%), 17q (38%：24%), 18q (59%：28%) であり、

スキルス胃癌は他型胃癌に比べ有意に18qのLOHが高頻度に認められた ($p < 0.05$)。さらに18q染色体について8個のlocusのマーカーを追加し、スキルス胃癌における高頻度欠失領域を検討したところ、D18S34の存在する18q12.2領域に高頻度のLOHがみられ、同領域にスキルス胃癌に特異的な癌抑制遺伝子の存在の可能性が示唆された。

本論文は、スキルス胃癌の遺伝子的特徴を明らかにしたもので、難治性胃癌であるスキルス胃癌の病態解明や新たな診断、治療法開発に寄与するものと考えられる。従って本研究は博士（医学）の学位を授与されるに値するものと判定された。